

エクステンション・プログラム

# 第51回 城西大学薬学部 生涯教育講座 要旨集



## 第51号 2014年

主催：城西大学国際学術文化復興センター（JICPAS）

城西大学生涯教育センター

城西大学薬学部

城西国際大学薬学部

共催：日本薬剤師研修センター

城西大学薬友会・同窓会

協賛：公益社団法人 日本薬学会

一般社団法人 埼玉県薬剤師会

一般社団法人 埼玉県病院薬剤師会

一般社団法人 日本女性薬剤師会

後援：城西大学父母後援会

城西大学薬学協力会

埼玉県坂戸市けやき台 1-1

Tel. 049 (271) 7795

平成26年5月10日（土）  
午後2時00分～午後6時00分

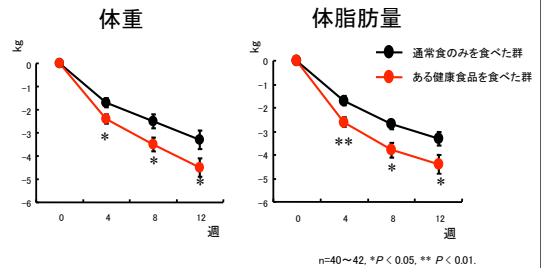
## 肥満と健康食品

城西大学薬学部薬科学科  
機能性食品科学研究室

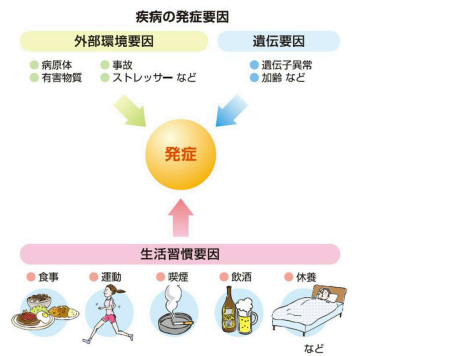
古旗賢二

## ある健康食品(特定保健用食品)の効果

体に脂肪が付きにくいトクホのデータ

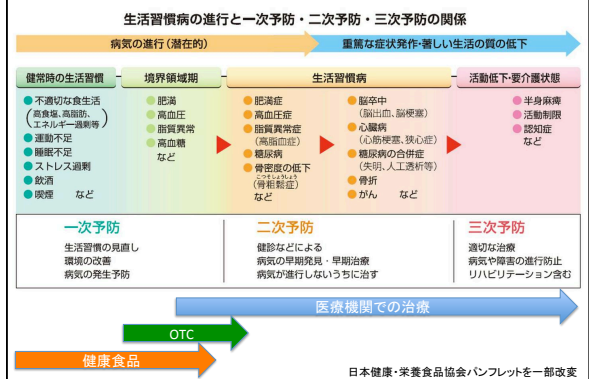


## 病気の原因は後天的要因であることが多い



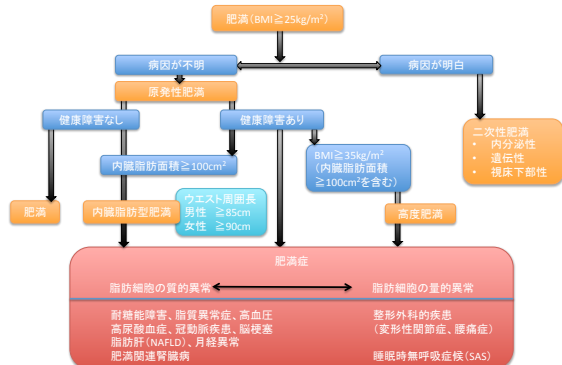
日本健康・栄養食品協会パンフレットより

## 健康食品の利用は未病の段階



日本健康・栄養食品協会パンフレットを一部改変

## 肥満症診断のフローチャート

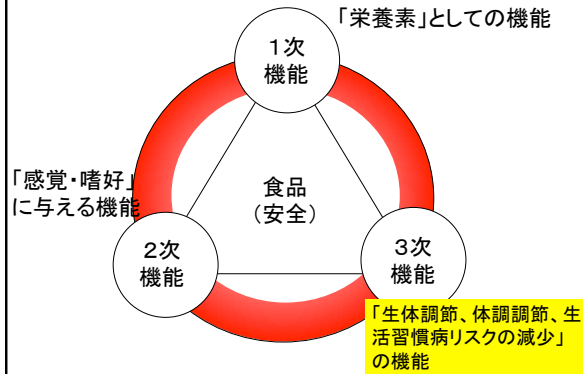


肥満症診断基準2011より引用

## 肥満治療薬

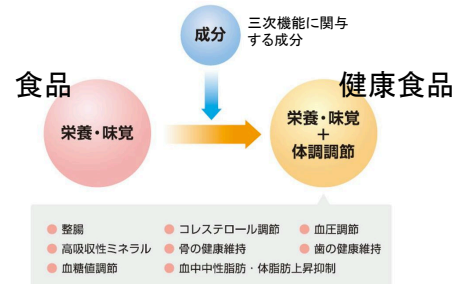
- サノレックス (マジンドール、ノバルティスファーマ) 食欲抑制
- その他
  - ゼニカル (オルリスタット、ロシュ) 膵リパーゼ阻害、日本未承認
  - ナイシトール (防風通聖散、小林製薬) OTC

## 食品の機能性



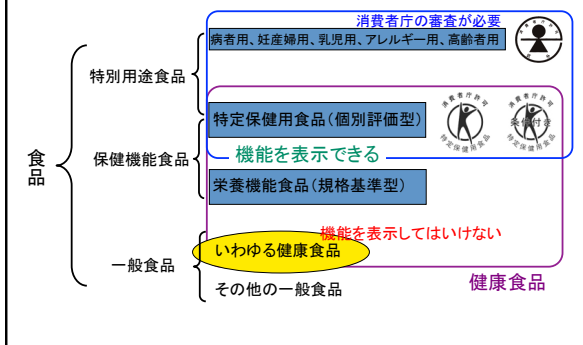
## 健康食品とは

- 健康に何らかのよい効果を期待できる食品
- 特に食品の三次機能に着目した食品



日本健康・栄養食品協会パンフレットより

## 健康食品の分類



## 健康食品、摂るなら保健機能食品？

- 保健機能食品
  - 栄養機能食品
    - 不足しやすい栄養素(ビタミン、ミネラル)を補うことができる
    - ビタミン、ミネラルの含有量が規格基準を満たしている
    - 各ビタミン、ミネラルの効果を表示している
    - 摂取することによるリスクを明示している
  - 特定保健用食品(トクホ)
    - トクホそれぞれの製品に、効果・安全性の科学的データがある
    - 機能の目的・関与成分・作用メカニズムが明らかである
    - 効果に国(消費者庁)のお墨付き(トクホマーク・許可表示)がある
    - 摂取することによるリスクを明示している

## 栄養機能食品の例

ビタミンとミネラルを一度に  
マルチビタミン&ミネラル  
ファミリーサイズ

マルチビタミン&ミネラルはビタミン12種類に加え、食生活のみでは不足しがちなミネラル7種類も補うことができます。

1日あたり ×2粒

ご購入はこちら

内容 : 200粒 / 価格 : 2,993円 1日単価 : 100日分 (税込) 29円

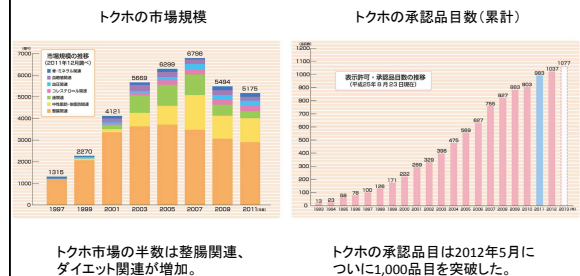
栄養成分表示 1粒 (0.53g) 当たり  
エネルギー : 2.33kcal / タンパク質 : 0.044g / 脂質 : 0.048g / 炭水化物 : 0.432g / ナトリウム : 0~0.5mg / カルシウム : 100mg / マグネシウム : 50mg / 亜鉛 : 3mg / 鉄 : 2mg / 銅 : 0.3mg / セレン : 25μg / クロム : 10μg / ビタミンA : 150μg / β-カロテン (ビタミンA効力として) : 150μg / ビタミンB1 : 0.75mg / ビタミンB2 : 0.85mg / ビタミンB6 : 1mg / ビタミンB12 : 1.5μg / ナイアシン : 7.5mg / パントテン酸 : 3mg / 葉酸 : 100μg / ビオチン : 15μg / ビタミンC : 75mg / ビタミンD : 2.5μg / ビタミンE : 13.4mg

原材料  
セレン酵母、クロム酵母、セルロース、サンゴカルシウム、酸化Mg、V.C、グルコン酸亜鉛、V.E、硫酸鉄、シロキシルン、アミノ酸、ナイアシンアミド、パントテン酸Ca、グルコン酸銅、V.B6、β-カロテン、V.B1、V.B2、V.A、葉酸、ビオチン、V.D、V.B12

大塚製薬ホームページより転載

ご注意: 本品は多量摂取により疾病が治癒したり、より健康が増進するものではありません。生命の維持に必要とする栄養素を摂取するものではありません。過剰摂取にならないよう注意してください。(中略) 本品は、特定保健用食品と異なり、厚生労働大臣による個別審査を受けたものではありません。

## 特定保健用食品の市場規模と承認品目数



日本健康・栄養食品協会パンフレットより

# 特定保健用食品(トクホ)の種類

成分・機能	数	割合
整腸 食物繊維	206	(19%)
コレステロール	144	(13%)
血圧	126	(12%)
ミネラル	9	(1%)
骨	53	(5%)
菌	86	(8%)
血糖値	169	(16%)
中性脂肪・体脂肪	119	(11%)
整腸 オリゴ糖	83	(8%)
整腸 乳酸菌	82	(8%)

(財)日本健康・栄養食品協会・特定保健用食品(トクホ)ご案内【2013年版】

(財)日本健康・栄養食品協会:特定保健用食品(トクホ)ご案内【2013年版】

## 特定保健用食品(トクホ)の例



- 商品名「ヘルシーセッタ」**800g**
- 価格 840円(参考価格)
- 内容成分(14g 当たり):  
熱量 126kcal  
脂質 14g(関与成分:中鎖脂肪酸 1.6g)
- 一日摂取目安量:14g
- 許可表示  
この油は、中鎖脂肪酸を含み、体に脂肪がつきにくいのが特徴です。体脂肪が気になる方や肥満気味の方は、通常の油に替えて、この油をお使いいただくことをおすすめします。
- 使用上の注意  
多量に摂取することにより、疾病が治癒するものではありません。医師の指導による食事制限を受けている方は、医師に相談のうえ摂取して下さい。  
多量摂取や体質・体調により、おなかやけろくなることがあります。

**養務表示:食生活は、主食、主菜、副菜を基本に、食事のバランスを**

義務表示:食生活は、主食、主菜、副菜を基本に、食事のバランスを

# なぜ、トクホは高いのか

なぜ、トクホは高いのか

アイデア

商品企画

調査

- ・市場
- ・文献
- ・特許・商標

研究・開発

- ・動物試験
- ・ヒト試験
- ・安全性試験

開発

- ・商品設計
- ・製造方法

権利化

- ・特許出願
- ・論文文化

表示許可申請

申請

審査

許可取得

上市

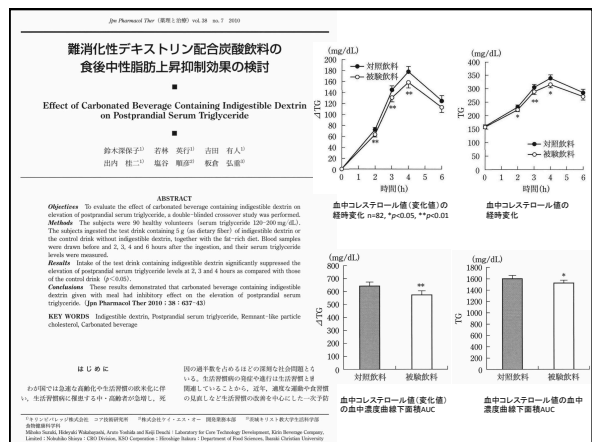
# 血中中性脂肪、 体脂肪が気になる方のトクホ

- ・ 作用：
  - － 食事中の脂肪の吸収を抑える
  - － 体脂肪になりにくい
  - － 体脂肪の合成を抑える
  - － 体脂肪を燃焼しやすくする
- ・ メカニズム：
  - － 膵リパーゼ阻害
  - － 脂質の抱合
  - － 小腸での通過速度の亢進
  - － ホルモン感受性リパーゼの活性化
  - －  $\beta$ 酸化の亢進
  - － 脂肪酸合成系の抑制

作用成分（関与成分）

- ・ グロビン蛋白分解物
- ・ 中鎖脂肪酸
- ・ 茶カテキン、クロロゲン酸類
- ・ EPA、DHA
- ・ ウーロン茶重合ポリフェノール
- ・ りんご由来プロシアニン
- ・ コーヒー豆マンオリゴ糖
- ・ ペーティングシニン
- ・ 消化性デキストリン
- ・ モノグリコシルヘスペリジン
- ・ ケルセチン配糖体
- ・ 豆胚エキス(条件付きトクホ)

ヘルシア緑茶	黒烏龍茶OTTP
花王株式会社	サントリー食品インターナショナル株式会社
 <ul style="list-style-type: none"> <li>●製品名等：本品は「ヘルシア」を登録商標として、エッセンスとして「新緑」を力押し、すっきりとした、体脂肪に燃える飲みやすいです。</li> <li>●商品容量：1.5L、540mlの2種類をご用意しております。</li> <li>●成分等：成分／方容量1Lあたり ●エネルギー 20kcal、糖質 10g、食塩相当量 0.1g、たんぱく質 0.1g、脂肪 0.1g、炭水化物 1.5g</li> <li>●製品名等：清涼茶飲料</li> <li>●内容量と 希望小売価格：350ml、1.5L、500円（税込）</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>●製品名等：本品は「オーナマ」を登録商標として、中国福建省の武夷山で採れた上質な烏龍茶を抽出・焙煎して、お茶の中心に包み込んで、お茶の味と香りを抽出し、体脂肪に燃える飲みやすいです。</li> <li>●商品容量：1.5L、540mlの2種類をご用意しております。</li> <li>●成分等：成分／方容量1Lあたり ●エネルギー 20kcal、糖質 10g、食塩相当量 0.1g、たんぱく質 0.1g、脂肪 0.1g、炭水化物 1.5g</li> <li>●製品名等：清涼茶飲料</li> <li>●内容量と 希望小売価格：350ml、1.5L、500円（税込）</li> </ul>





## いわゆる健康食品の例



**ゴマの希少な健康成分を凝縮した、サントリーの自信作  
セサミンEプラス**

古くから健康食材で知られるゴマ。その健康パワーが希少な成分「セサミン」にあることを発見し、その抽出に成功しました。さらに若々しさを応援する「ビタミンE」と美容にも嬉しい「トコトリエンール」の3つのパワーが健康をサポートします。

**こんな方におすすめ**

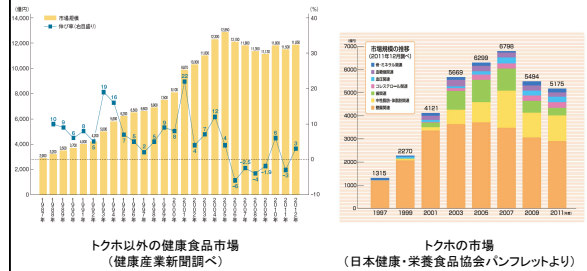
- ✓ 活動的な毎日を送りたい方
- ✓ 働き盛りの方
- ✓ 若々しくありたい方
- ✓ お酒を良く飲む方

セサミンEプラス 90粒 1日3粒目安（約30日分）	
通常価格	4,410円(税込)
2本価格	4,190円(税込)
3本以上価格	3,969円(税込)
定期お届けコース	3,969円(税込)

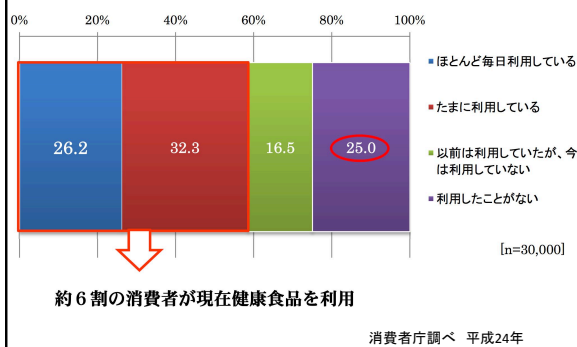
## 健康食品の市場規模

2013年の健康食品市場は、1兆8,200億円

(トクホ以外 1兆2,100億円 + トクホ 6,100億円)



## 消費者が健康食品を利用する頻度



## アベノミクスと健康食品

背景

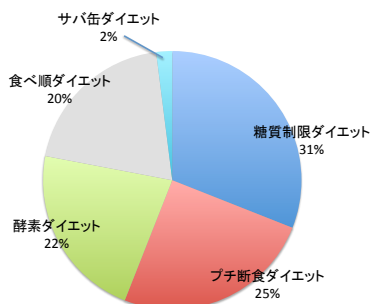
- ・ 少子高齢化(2025年には日本国民の30%強が高齢者)
- ・ 平均寿命と健康寿命のギャップ(男性9.1歳、女性12.7歳(2012年))
- ・ 医療費増大による国家財政の圧迫

「第三の矢」: 新たな成長戦略(日本再興戦略)

- ・ 「健康長寿社会」から創造される成長産業
  - ・ セルフメディケーション(Self-medication)の推進
  - ・ 規制緩和
    - ・ いわゆる健康食品への機能性表示が可能(DSHEA(米国)がモデル)
    - 2015年～ (企業の自己責任による表示)
- ・ TPP、ASEANの動き

## 最も知られていると思うダイエット法

トレンド総研(2013年アンケート 女性500人)



## ヒルズダイエット

朝・昼・夜?あなたはいつ置き換える?

例えば以下のような通常の食事の場合...

朝食: ハム・エッグ・トマト・ポテトセット 約530kcal  
 昼食: カレーライス 約575kcal  
 夕食: ハンバーグセット 約710kcal  
 1日の摂取カロリー 約2,177kcal

ヒルズダイエットなら毎日の生活にカンタンに取り入れられます!

CASE1: 「お昼は会社のみんなとランチがしたい!」 短期集中中のA子さんの場合  
 朝食: ハム・エッグ・トマト・ポテトセット 約530kcal  
 昼食: カレーライス 約575kcal  
 夕食: ハンバーグセット 約710kcal  
 1日の摂取カロリー 約2,177kcal  
 ヒルズダイエットで置き換える: カレーライス 約575kcal → ヒルズダイエット 約220kcal  
 合計: 1,377kcal  
 差: -800kcal

CASE2: 「夜ごはんは家族と食べたい私にぴったり!」 計画的なB子さんの場合  
 朝食: ハム・エッグ・トマト・ポテトセット 約530kcal  
 昼食: ハンバーグセット 約710kcal  
 夕食: カレーライス 約575kcal  
 1日の摂取カロリー 約2,177kcal  
 ヒルズダイエットで置き換える: カレーライス 約575kcal → ヒルズダイエット 約220kcal  
 合計: 1,480kcal  
 差: -717kcal

ショップジャパンHPより

## カプシエイトナチュラ(味の素)

👉 詳しく知りたい方へ

カプシエイト  
Natura

最近、スポンやスカートのきつさが気になりました「あなた」  
健康診断が気になったり、冷房の冷えが苦手な「あなた」

🔥 低下した燃やすチカラを、  
もう一度高めませんか？

「カプシエイト ナチュラ」とは

すてきをつくる！  
燃焼習慣プロジェクト

お得な情報

こんな方に、オススメです。

- 若々しく過ごしたい方に
- 引き締めたい方に
- 美容を心がけている方に
- 昔と違うなぁと感じる方に

ずっと続けていただきたいから、  
よりお求めやすい価格にいたしました。

従来価格  
¥7,875 (税込)

新価格  
¥5,980 (税込)

500粒入り瓶(約30日分)

## 始まりは一つの論文との出会い

園学雑誌 (J. Japan. Soc. Hort. Sci.) 58(3): 601-607. 1989.

‘CH-19 甘’ を片親としたトウガラシ (*Capsicum annuum* L.) の雑種に  
おけるカプサイシノイドならびにカプサイシノイド様物質の含量

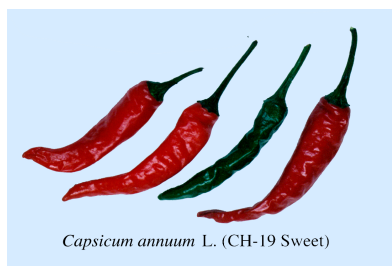
矢澤 進・末留 昇・岡本佳奈・並木隆和  
京都府立大学農学部 606 京都市左京区下鴨

Content of Capsaicinoids and Capsaicinoid-like Substances in Fruit of Pepper  
(*Capsicum annuum* L.) Hybrids Made with ‘CH-19 Sweet’ as a Parent

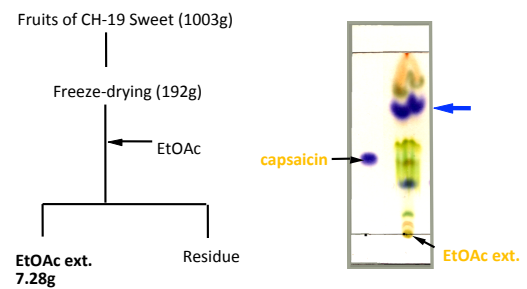
Susumu YAZAWA, Noboru SUETOME, Kana OKAMOTO  
and Takakazu NAMIKI

Faculty of Agriculture, Kyoto Prefectural University, Sakyo-ku, Kyoto 606

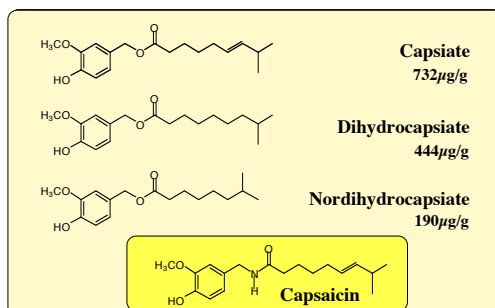
## 辛くないトウガラシ CH-19甘



## カプサイシノイド様物質の抽出

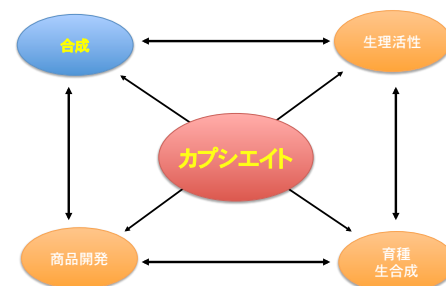


## カプシノイドの化学構造

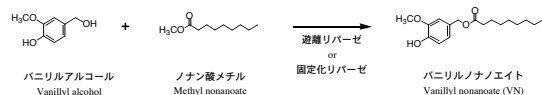


J. Agric. Food Chem. 1998, J. Nat. Prod. 1999

## カプシエイト研究の展開



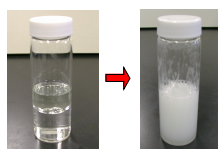
## カプシエイト類の簡易合成法の開発



従来の化学法だと・・・



酵素法では・・・

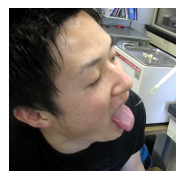


基質と酵素  
をビンに入  
れて・・・

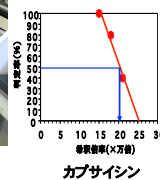
室温で混ぜる  
だけ。

Kobata et al., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2002

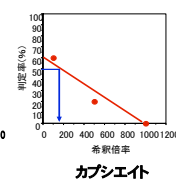
## カプシエイトの辛味度



官能検査(油滴法)



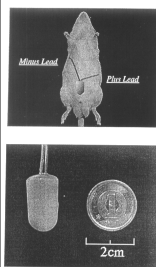
カプサイシン



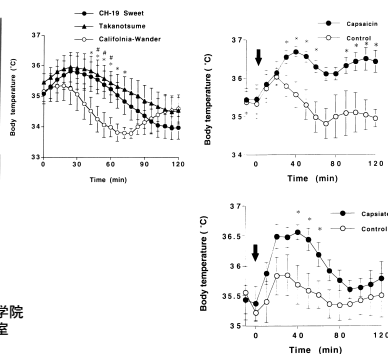
カプシエイト

カプシエイトの辛味はカプサイシンの1000分の1

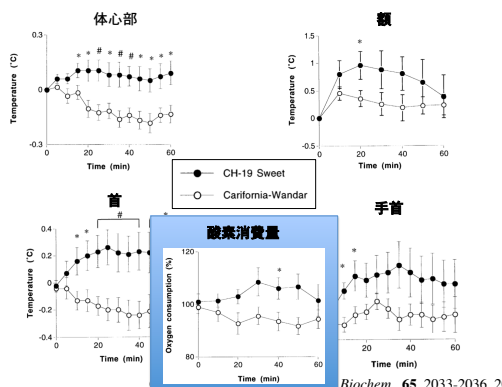
## マウスの深部体温への影響



京都大学大学院  
栄養化学教室  
伏木教授ら



## CH-19甘のヒト体温への作用



*Biochem.*, 65, 2033-2036, 2001

## カプサイシン受容体の発見

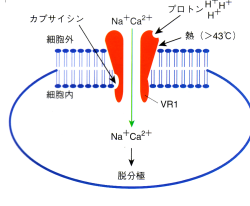
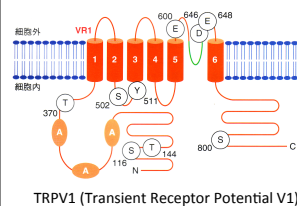
*Nature* 389, 816-824, 1997



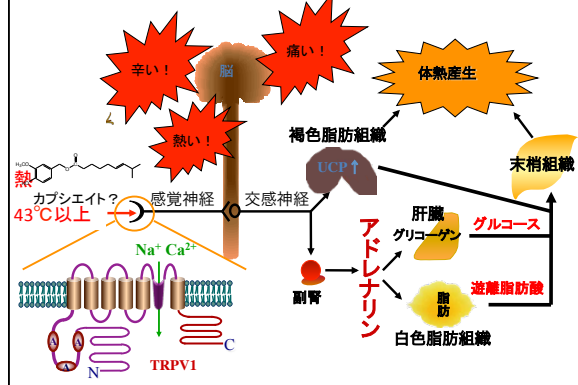
岡崎統合バイオサイエンスセンター  
富永教授



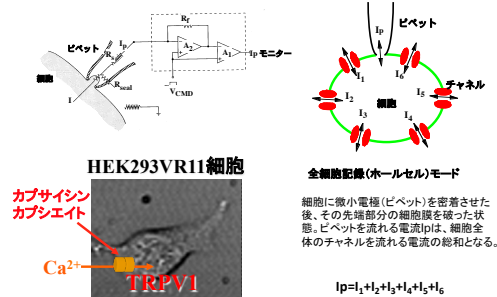
UCSF  
Julius教授



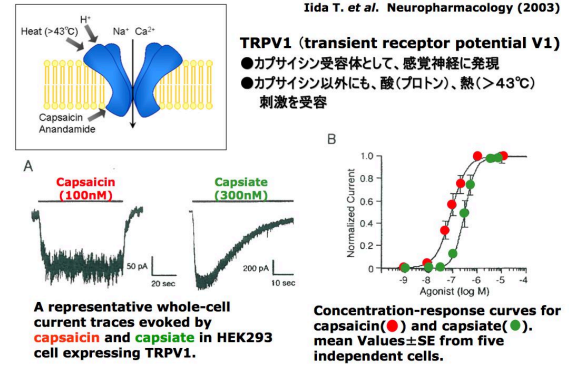
## カプサイシンのエネルギー代謝亢進メカニズム



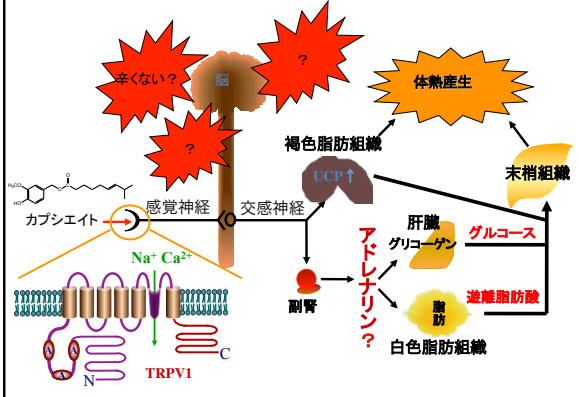
## パッチクランプ法の測定原理



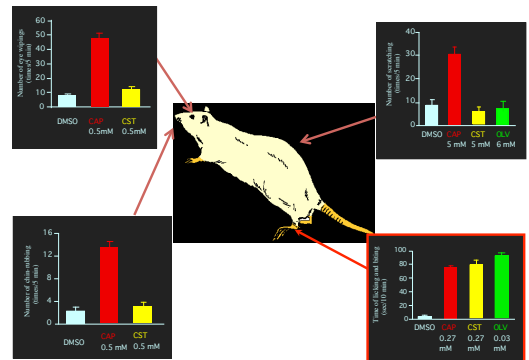
## カプシエイトはTRPV1を活性化する



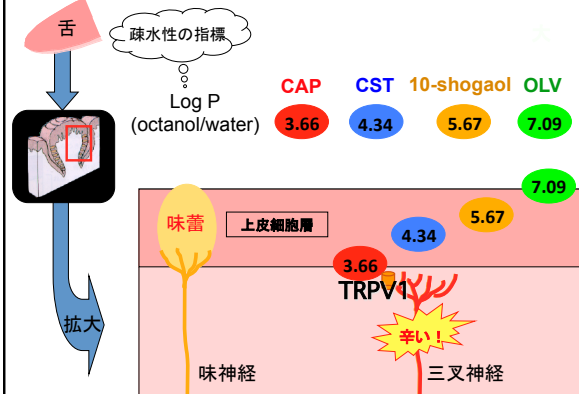
## カプシエイトの辛味発現、エネルギー代謝亢進は?



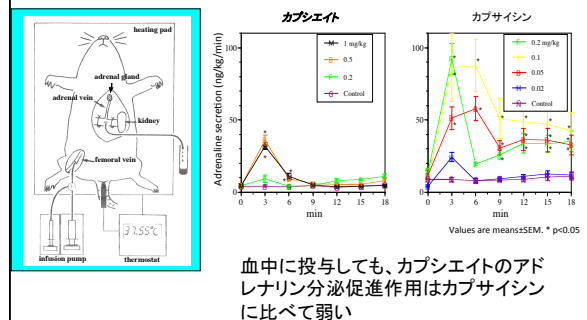
## 動物での辛味(刺激性)の評価



## カプシエイト(CST)が辛くない理由

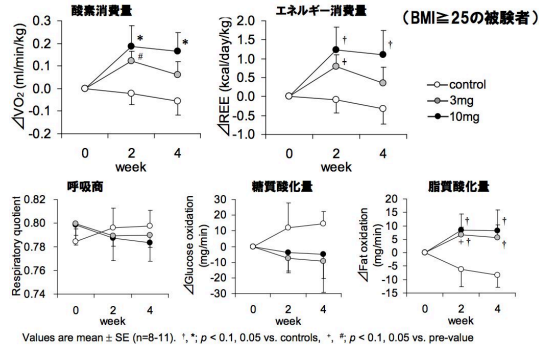


## カプシエイト投与によるアドレナリン分泌作用





### ヒトでのカプシエイト摂取のエネルギー代謝に対する影響

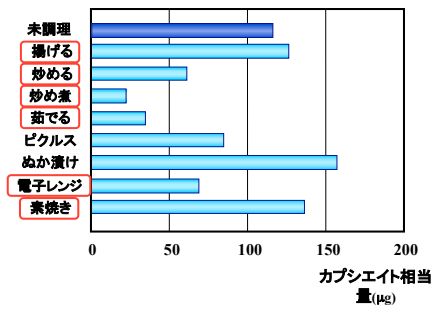


Inoue et al. Biosci. Biotechnol. Biochem., 71(2), 380-389, 2007

### カプシエイトが作用するメカニズム

- TRPV1を活性化させる
- エネルギー代謝を亢進させ、脂肪の蓄積を抑制する
- UCPの発現を亢進する
- カテコールアミン分泌活性は弱い
- 不安定構造(酸性条件下では安定)
- 胃内投与後、血中では不検出
- 救心性迷走神経遮断動物では効果なし

### CH-19甘の調理におけるカプシエイトの安定性



### 食品加工におけるカプシエイトの安定性

カプシエイトの安定性	pH	熱
水	強酸性	○
	中性	×
	塩基性	×
油		○

#### カプシエイトは実際にどのような食品に利用できるか？

- ◆ 油と酢の混合液である **ドレッシング** → 半減期 1.5 years
- ◆ 油と水が乳化した **マヨネーズ** → 2 years
- ◆ 油脂を多く含む **チョコレート** → 1 years

これらの食品では、カプシエイトは安定であることが分かった。

### CH-19甘植物体の問題点



CH-19甘

- 葉が茂る
- 生育が遅い
- 果実が点在する
- 暑さに弱い
- 果実が小さい
- まずい

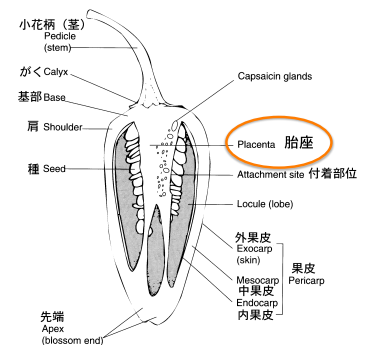
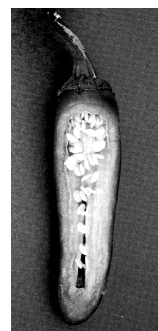


八房



南蜜

### カプサイシン、カプシエイトの生合成部位



## In vivo トレーサー実験 (RI使用)



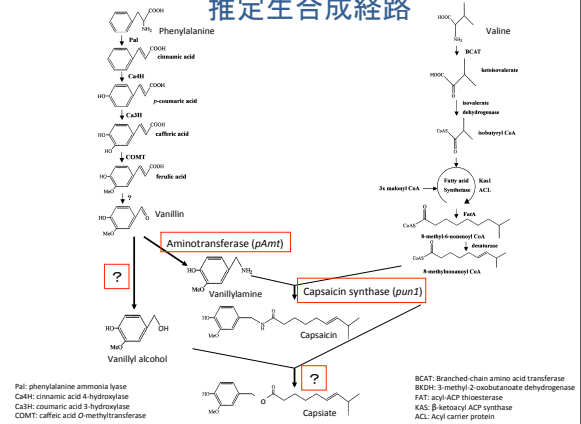
Table 8 実験2 <sup>14</sup>C-19甘胎座組織における<sup>14</sup>C-Pheからの各化合物への転換率

	2h	3h	5h	10h
Phe	36.81%	37.78%	28.41%	21.87%
Cin	3.57%	2.34%	5.21%	3.02%
Cou	0.86%	0.80%	1.28%	0.78%
Cal	0.53%	0.48%	3.69%	1.47%
Per	0.76%	0.39%	1.20%	2.13%
V	1.52%	1.28%	2.68%	1.99%
VA	0.42%	1.50%	1.52%	0.61%
VOH	0.68%	2.07%	1.76%	0.42%
Vacid	0.88%	0.64%	1.07%	0.47%
CST	6.14% <sup>(H 0.90%)</sup>	5.50% <sup>(H 2.47%)</sup>	3.80% <sup>(H 1.90%)</sup>	9.51% <sup>(H 7.31%)</sup>
DCT	5.25% <sup>(H 0.76%)</sup>	4.08% <sup>(H 1.99%)</sup>	2.66% <sup>(H 1.56%)</sup>	7.50% <sup>(H 8.02%)</sup>

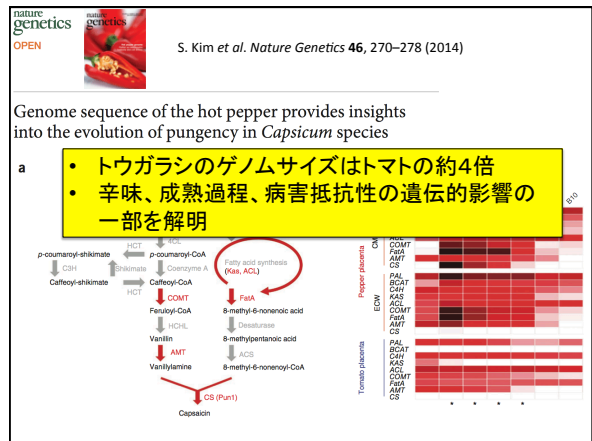
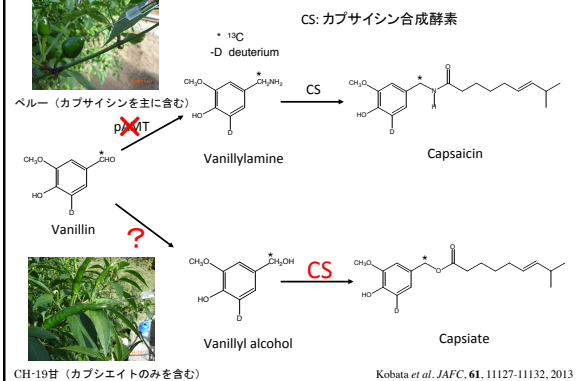
(\*) 内は<sup>3</sup>H-Valからの転換率

K. Sutoh et al. *BBB* 2006.

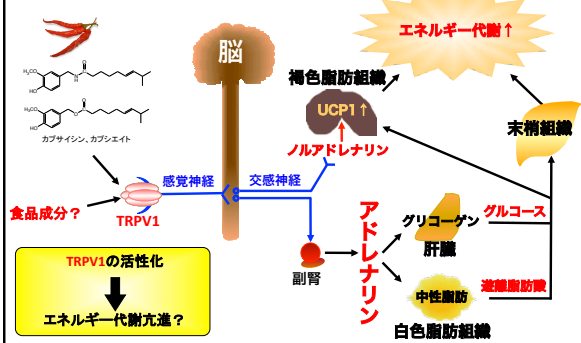
## 推定合成経路



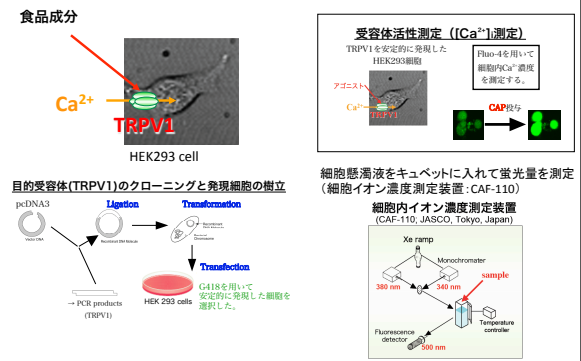
## カプサイチン合成をCSが触媒する













## TRPV1の活性化はエネルギー代謝を亢進させるための“出発点”



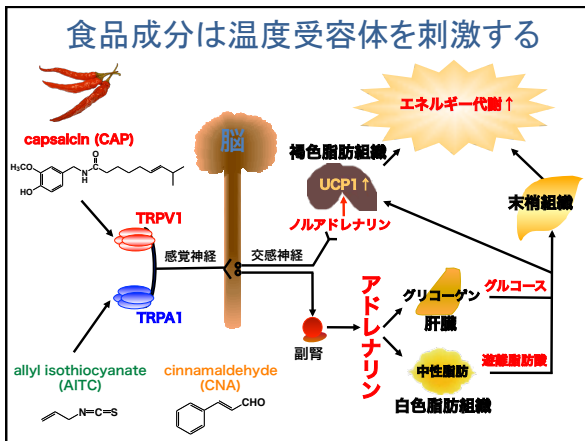
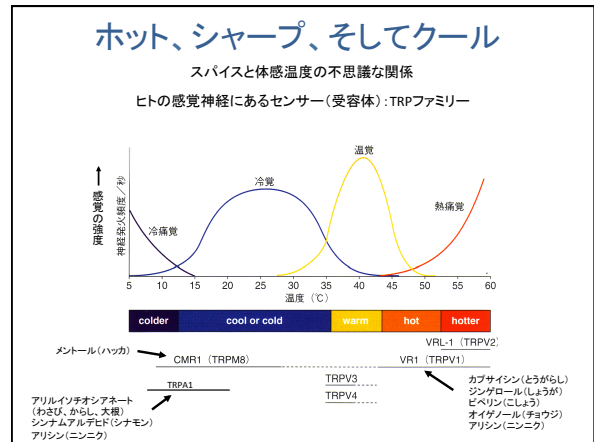
## エネルギー代謝亢進食品成分のスクリーニング系 (TRPV1強制発現細胞を用いたin vitroアッセイ系)



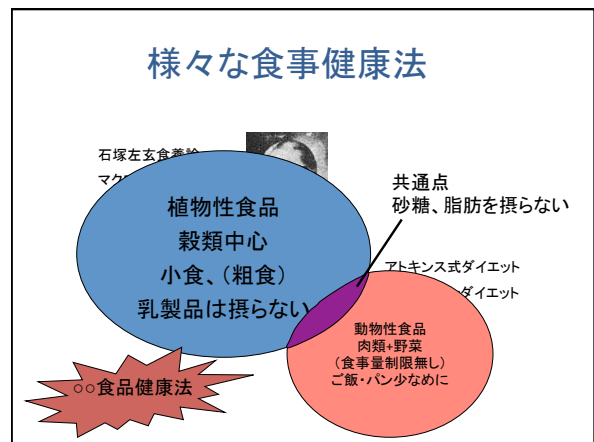
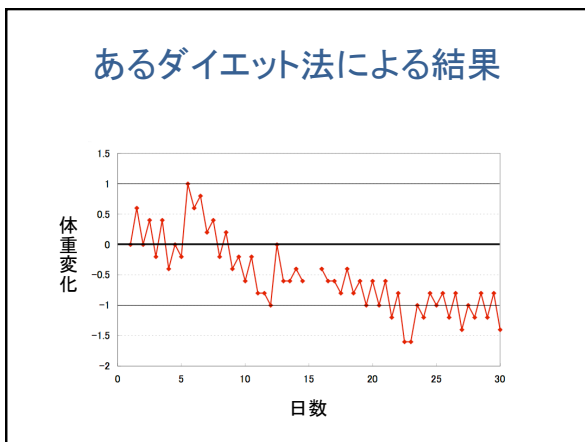
### TRPV1活性をもつ食品成分

 Capsaicinoids Capsinoids	 Miogadial (Δ) Miogatrial (Δ)
 Sansho Hydroxy sansho	 Polygodial (Δ)
 Gingerols Shogaols Zingerone	 Diallylmonosulfide (Δ) Diallyldisulfide (Δ) Diallyltrisulfide (Δ)
 Piperine Piperine類縁体	 Evodiamine
 コショウ	 ゴシユウ

T. Watanabe, Y. Iwasaki, K. Kobata et al., Nutrigenomics and proteomics in health and disease, Chapter 17 (2009)



- ### カプシエイトのその他の生理作用
- ・持久力増強作用 (流水プール)
  - ・鎮痛作用 (ホットプレートテスト)
  - ・抗炎症作用
  - ・免疫賦活作用
  - ・抗ガン作用
  - ・アポトーシス誘導作用
  - ・抗酸化作用
  - ・今のところ毒性はない
- 58





## 経歴

1990 年 信州大学農学部農芸化学科 卒業

1995 年 岐阜大学大学院連合農学研究科 修了 学位：博士（農学）

1995～2003 年 静岡県立大学食品栄養科学部 助手

2003～2007 年 静岡県立大学食品栄養科学部 学内講師

2007 年～ 城西大学薬学部薬科学科 准教授

現在に至る



## 第51回 薬学部生涯教育講座

# 脂質異常症の薬物療法

平成26年5月10日

帝京大学医学部臨床研究医学

帝京大学臨床研究センター

寺本 民生

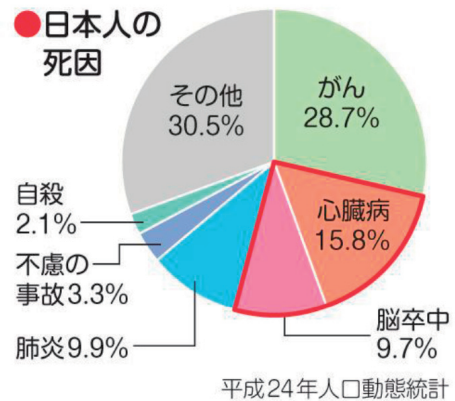
## 脂質異常症治療の変遷

- ✓ 1967 ニコチン酸が発売される
- ✓ 1973 遠藤博士らスタチンのプロトタイプであるコンパクテンを発見
- ✓ 1975 BrownとGoldsteinによりLDL受容体が発見される
- ✓ 1978 コンパクテンの臨床試験が開始される
- ✓ 1981 リボクリンが発売される
- ✓ 1984 初めての脂質低下療法EBMであるLRC-CPPTが発表
- ✓ 1985 コレスチラミン、プロブコールが発売される
- ✓ 1989 プラバスタチンが発売される
- ✓ 1990 エバデールが発売される
- ✓ 1991 ベザフィブラートが発売される
- ✓ 1994 スタチンの二次予防試験4Sが発表される
- ✓ 1995 スタチンの一次予防試験WOSが発表される
- ✓ 2001 日本における大規模疫学研究J-LITが発表される
- ✓ 2006 日本におけるEBMのMEGA Studyが発表される
- ✓ 2007 エゼチミブが発売される
- ✓ 2012 ロトリガが発売される

## ガイドラインの主張

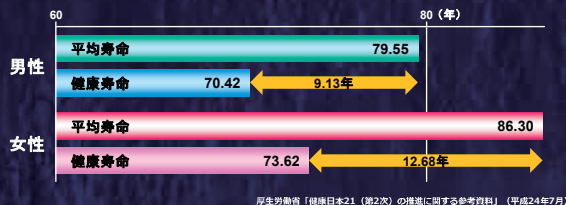
～心血管イベント抑制のために～

- 1、低リスク群と高リスク群を明確にする。(絶対リスク)
- 2、低リスク群では、生活習慣の改善を強調する。
- 3、高リスク群では、厳格な治療を期待する。(高リスク病態)
- 4、生涯リスクを考慮する。(家族性高コレステロール血症,...)
- 5、残余リスクを考慮する。(non HDL-C,...)



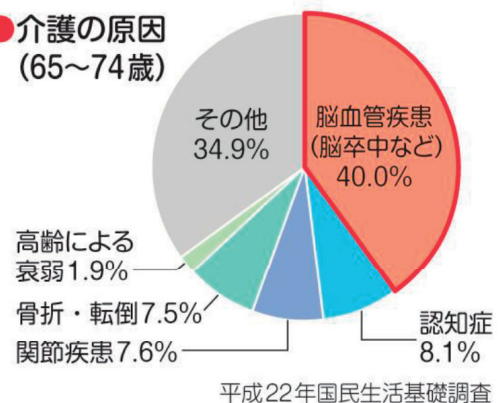
## 平均寿命と健康寿命の差 (=不健康な期間)

平成22年時調査



健康寿命：健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間  
2000年WHO (世界保健機関) が提唱

## 介護の原因 (65～74歳)



## 脂質異常症研究の進歩

支えたサイエンスの進歩

- 1、LDL受容体の発見
- 2、ABCA1の発見
- 3、NPC1L1の発見

薬剤としては

- 1、スタチンの発見
- 2、エゼチミブの発見

## LDL受容体の発見とスタチン

**大きなエポックはLDL受容体の発見。  
1976年のこと。**

これと同時にスタチンの発見。

大規模臨床試験へと続く。

## LDL経路の存在 合成阻害剤の作用機序の新たな一員



M.S.Brown 博士 J.L.Goldstein 博士

1985年 LDLパスウェイの解明によりノーベル医学生理学賞を受賞

## 家族性高コレステロール血症

常染色体優性遺伝

ホモ型

LDL受容体完全欠損

**スタチンは無効**

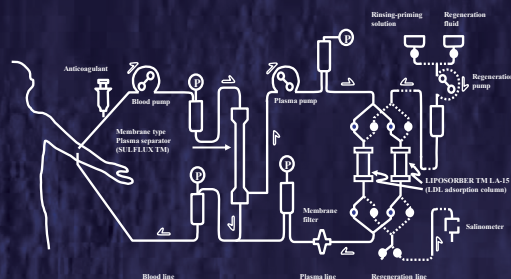
ヘテロ型

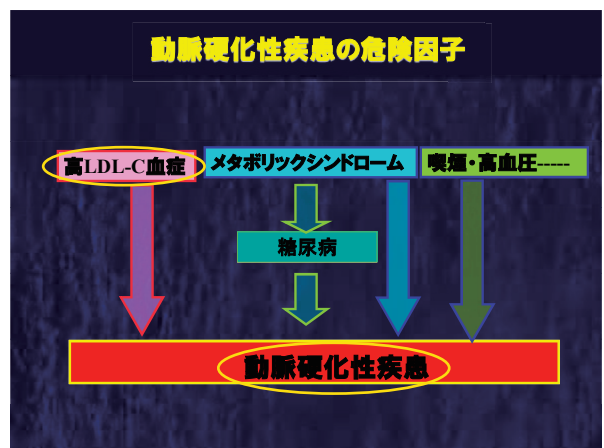
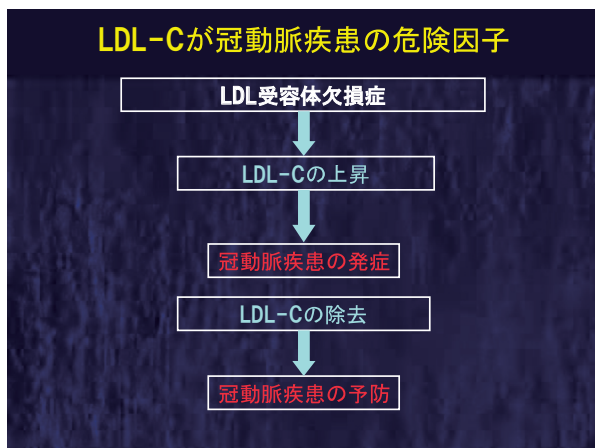
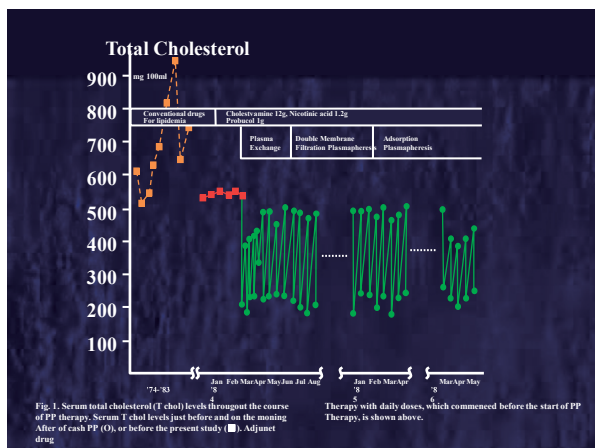
LDL受容体は半分



## LDL-アフェレシス

### ■Application





**食事中的コレステロールと飽和脂肪酸はLDL受容体の合成を抑制する**

**LDL-受容体とコレステロール、脂肪酸**

- 1、コレステロール摂取量はP/S比に関係なくLDL-Cを上昇、その上昇の程度はP/S比が低い方が有意に顕著(人)  
*Schonfeld G, et al JCI 69, 1072, 1982*
- 2、飽和脂肪酸摂取(SFA)は肝臓のLDL-R mRNAを有意に減少。(baboon)  
*Fox JC et al JBC 262:7014, 1987*
- 3、コレステロール摂取で血中コレステロールが上昇するとLDL-C mRNAが減少する。(マウス)  
*Duelan S et al JLR 34:923, 1993*
- 4、SFAはUFAに比較してLDL-R mRNAが顕著、加えてコレステロール摂取増加は双方のLDL-R mRNAを低下させる。(ハムスター)  
*Horton JD, et al JCI 92:743, 1993*
- 5、脂肪酸摂取制限にて単球LDL-R mRNAが有意に上昇し、コレステロール負荷にて有意に減少。(人)  
*Boucher P, et al Lipids 33:1177, 1998*



## LDL受容体の発見とスタチン

大きなエポックはLDL受容体の発見。  
1976年のこと。

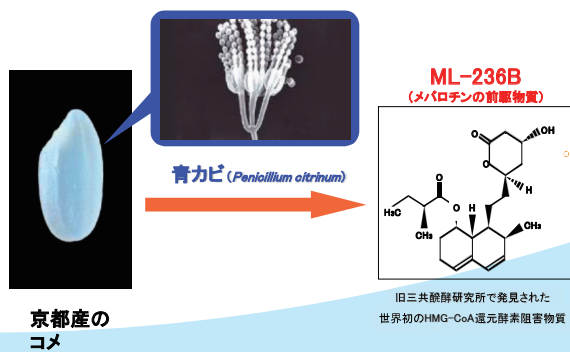
これと同時にスタチンの発見。

大規模臨床試験へと続く。

## スタチン系薬剤の作用



世界初のHMG-CoA還元酵素阻害物質は  
「コメ」から発見 (1973)



ML-236Bはラットのコレステロールを下げなかった

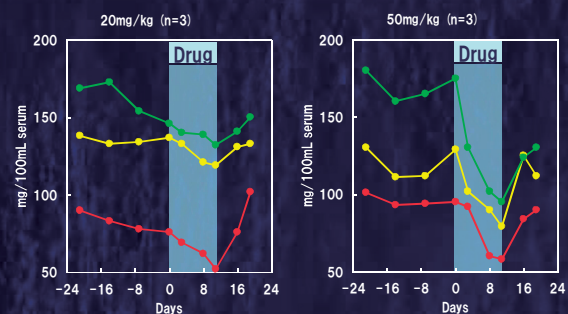
試験の中では“酵素活性”を阻害する。  
しかし経口的に投与して観察するとラットでは  
コレステロール低下作用はみられなかった。



ラットと人間は違うのではない？  
より人間に近い種での検討が必要である！

↓  
猿で検討

## 猿に対するML-236Bのコレステロール低下効果

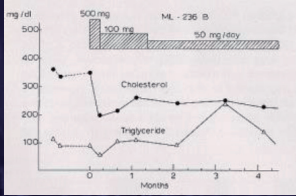


Lipids 1979; 14: 585-9



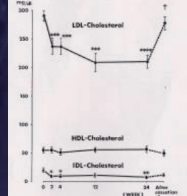
## 1970年代後半 世界初の臨床試用 (ML236B)

A. YAMAMOTO *Atherosclerosis*, 1980; 35: 259-268



Effects of ML-236B on serum lipid concentrations in a case of primary hypercholesterolemia (Y.S.: 30-yr male, FH-heterozygote)

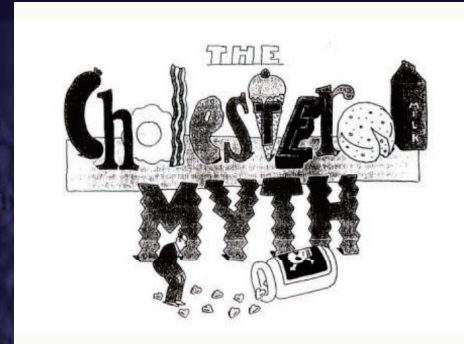
H. MABUCHI *N.Engl.J.Med.* 1981; 305: 478-482



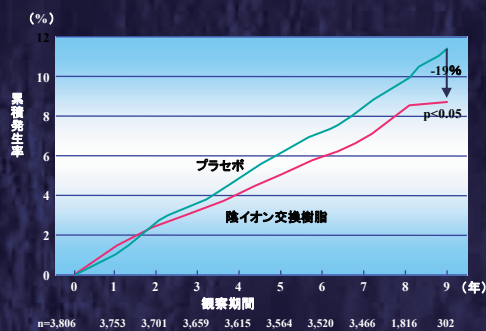
Effects of ML-236B on LDL, HDL and HDL/Cholesterol Levels in Heterozygous Patients with Familial Hypercholesterolemia

ニューヨークタイムズ紙

...many hurdles must be overcome before ML-236B can be accepted as a "penicillin" for Hypercholesterolemia.\*\*\*



## 陰イオン交換樹脂による冠動脈疾患死および非致死性心筋梗塞の累積発生率の低下 (LRC-CPPT)



n=3,806 3,753 3,701 3,659 3,615 3,564 3,520 3,466 1,816 302  
(Lipid Research Clinics Program, JAMA, 251 (3): 351-364, 1984)

## The Cholesterol Myth

Thomas J. Moore

Diet has hardly any effect on your cholesterol level; the drugs that can lower it often have serious or fatal side effects; and there is no evidence at all that lowering your cholesterol level will lengthen your life

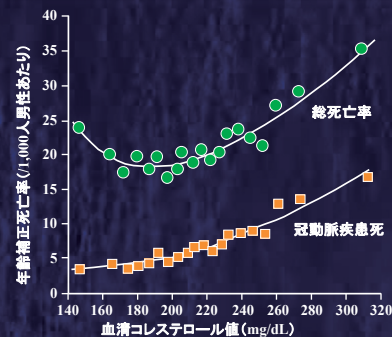
The Atlantic Monthly 1989 (Sept) pp 37-70

## コレステロールの代謝

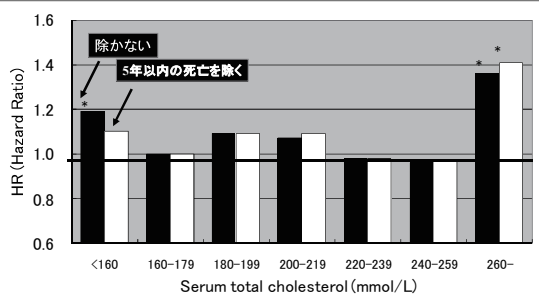
コレステロールの合成はすべての細胞で行われる  
コレステロールの吸収は小腸粘膜細胞(NPC1L1)から  
コレステロールはLDL受容体を介して細胞に取込まれる  
コレステロールは胆汁酸、ステロイドに変換、細胞膜にもなる  
体からの排泄は、胆汁を介してコレステロール、胆汁酸として  
それも、コレステロールは50%、胆汁酸は90%以上再吸収される

コレステロールを大切に使っている

## MRFITにおけるコレステロールの疫学

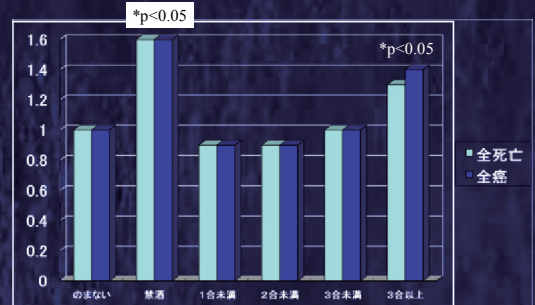


血清総コレステロール値と総死亡のリスク比、追跡開始5年以内の死亡を除く検討  
男性4035人 女性5181人、19年間のフォロー NIPPON DATA80



Okamura T, et al. Atherosclerosis 2006;184:143-50.

コホート研究における因果の逆転  
禁酒者の癌・総死亡危険度が高い



入江ふじこ, 他 日本公衛誌 2001;48:95-108.

## コレステロールの栄養学

コレステロールの合成はすべての細胞で行われる  
特に肝臓での合成が血清コレステロールに寄与する



肝臓病ではコレステロールが低下する



診断学としては重要な情報

## 疫学研究と介入試験の違い

### 1、疫学研究

一般住民を対象とする  
健康者も患者も追跡することになる。  
MRFIT、Framingham Study、——NIPPON DATA 80、  
J-LITなど

### 2、介入試験

高コレステロール血症患者を対象とする (randomizationが重要)  
薬物治療とプラセボ (無治療) で比較する。  
4S、WOSCOPS、———MEGA、JELIS

## コレステロール仮説の証明

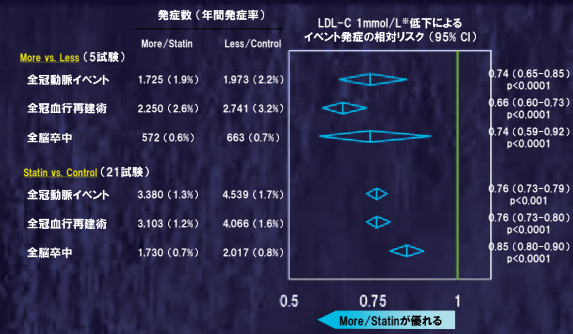
動脈硬化発症メカニズムの解明

コレステロール低下療法の有効性の証明

### 主要心血管イベントの発症リスク①



## 主要心血管イベントの発症リスク②



## 死亡のリスク



## ガイドラインの主張

～心血管イベント抑制のために～

- 1、低リスク群と高リスク群を明確にする。（絶対リスク）
- 2、低リスク群では、生活習慣の改善を強調する。
- 3、高リスク群では、厳格な治療を期待する。（高リスク病態）
- 4、生涯リスクを考慮する。（家族性高コレステロール血症,...）
- 5、残余リスクを考慮する。（non HDL-C,...）

## 脂質異常症治療の変遷②

- ✓ 1990 エバデールが発売される
- ✓ 1991 ベザフィブラートが発売される
- ✓ 1994 スタチンの二次予防試験4Sが発表される
- ✓ 1995 スタチンの一次予防試験WOSCOPが発表される
- ✓ 2001 日本における大規模疫学研究J-LITが発表
- ✓ 2005 日本の介入試験 MEGA Study・JELISが発表
- ✓ 2007 エゼチミブが発売される
- ✓ 2013 ロトリガが発売される

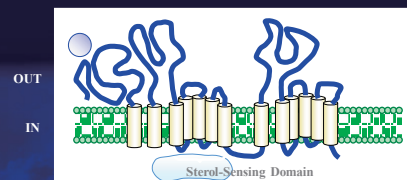
## LDL低下療法を支える基礎研究

大きなエポックはLDL受容体の発見。  
1976年のこと。

第二のエポック  
コレステロールの吸収メカニズムの解明。

## Niemann Pick C1 Like 1 (NPC1L1) 蛋白の特性

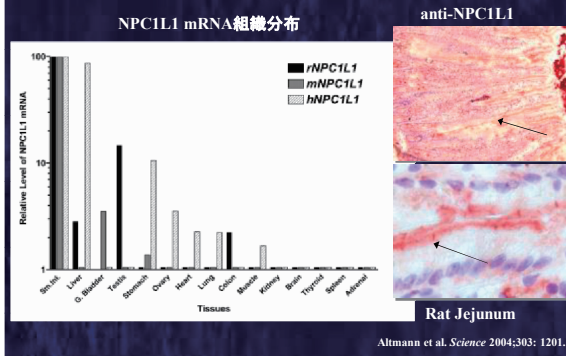
- NPC1L1：食事性および胆汁性コレステロールの小腸吸収にとって重要な蛋白
- 小腸上皮細胞上に発現する膜蛋白（1359塩基）
  - 13回膜貫通型蛋白
  - コレステロール蓄積疾患の蛋白 Niemann Pick C1とアミノ酸配列が50%相同
  - コレステロール、インスリン、LXR、PPAR $\delta$ 、などで発現が制御される
  - 空腸において高発現



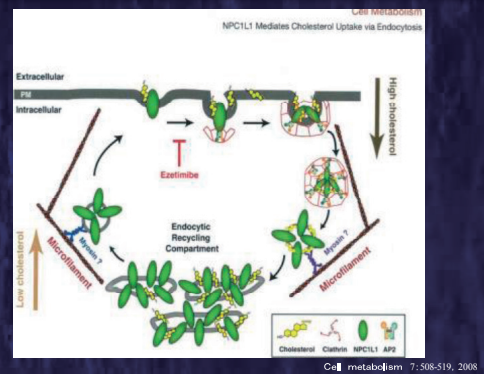
Altman et al. Science 2004; 303: 1201



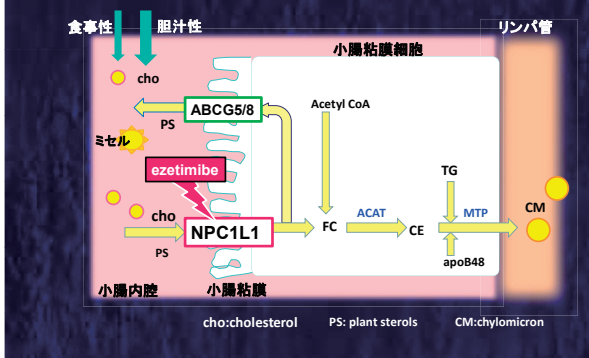
## NPC1L1の組織分布



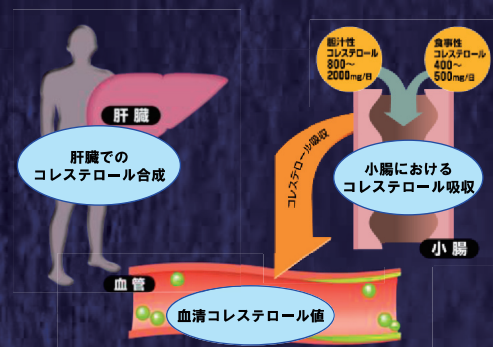
## NPC1LCの細胞内輸送



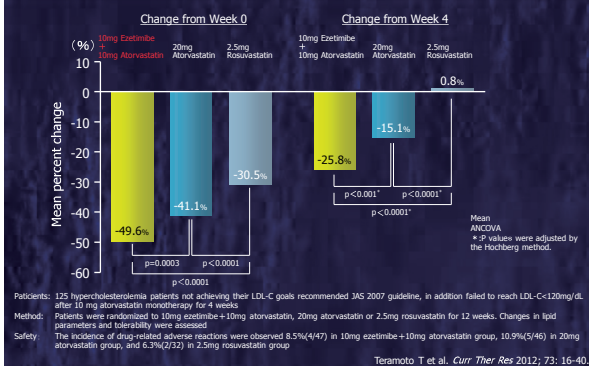
## 小腸におけるコレステロール吸収



## 小腸でのコレステロール吸収量



## エゼチミブ+スタチンの効果



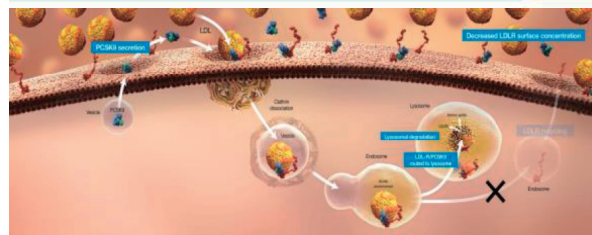
## 残余リスク Next step

- 1、LDL-Cをより強力に下げる
- 2、HDL-Cを上げる
- 3、トリグリセライドを下げる



## PCSK9Mab

PCSK9は肝臓で作られる蛋白で、LDL受容体に結合して、細胞内でライソソームでのLDL受容体分解に寄与する。



1. Guan YW, et al. *J Lipid Res* 2007;48:1488-1498.
2. Horton JD, et al. *J Lipid Res* 2009;50:8172-8177.
3. Zhang SH, et al. *J Biol Chem* 2007;282:18902-18912.



PCSK9の合成はスタチンなどで細胞内コレステロールが減少すると亢進する。つまり、LDL受容体がより分解されやすくなる。



- \*SREBP = sterol regulatory element-binding protein.
1. Goldstein JL, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:431-436.
  2. Dabuo G, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1454-1459.



PCSK9に対する単クローン抗体を用いてPCSK9の作用を抑制するとLDL受容体の分解が抑制されるのでLDLはより効果的に細胞内に取り込まれる。



1. Chan JC, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;106:9620-9625.



## 心血管イベント抑制-次のステップ-

LDLを下げることは大切  
しかしそれだけでは**十分ではない**

- 1) 30%の抑制とは、治療していないと **100人** の発症、治療により **70人** になった
- 2) 70人の発症者は、どんな人たちか？
- 3) たとえば糖尿病・高血圧・喫煙など
- 4) たとえばメタボリックシンドローム

## 残余リスク Next step

- 1、LDL-Cをより強力に下げる
- 2、HDL-Cを上げる
- 3、トリグリセライドを下げる

## コレステロール逆転送系と細胞内コレステロール

# CETP阻害薬

## 4種類のCETP阻害薬

- 1, Tolcetrapiib
- 2, Dalcetrapiib
- 3, Anacetrapiib
- 4, Evacetrapiib

## 4, Evacetrapib

## Study Design

The study design timeline is as follows:

- Screening:** 1-6 weeks.
- Placebo run-in:** 2 weeks.
- Treatment:** 8 weeks.
- Reversal period:** 8 weeks.
- Follow up:** 14 days F/U.

**Interventions:**

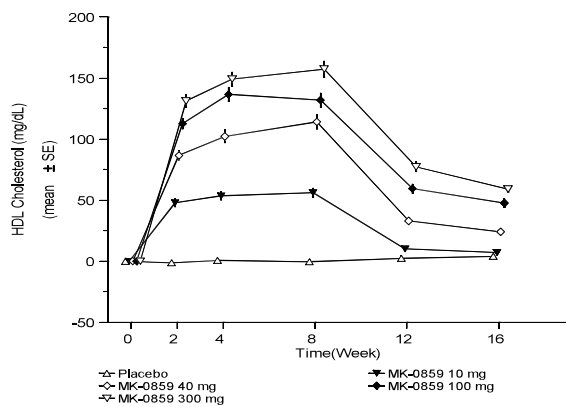
- Diet Therapy:** Continuous throughout the treatment and reversal periods.
- Placebo:** Administered during the treatment and reversal periods.
- Atorvastatin 10 mg:** Administered during the treatment and reversal periods.
- Atorvastatin 10 mg + Anacetrapib 10 mg:** Administered during the treatment and reversal periods.
- Atorvastatin 10 mg + Anacetrapib 40 mg:** Administered during the treatment and reversal periods.
- Atorvastatin 10 mg + Anacetrapib 100 mg:** Administered during the treatment and reversal periods.
- Atorvastatin 10 mg + Anacetrapib 300 mg:** Administered during the treatment and reversal periods.
- Atorvastatin 10 mg + Anacetrapib 300 mg:** Administered during the treatment and reversal periods.

**Other Key Events:**

- Prior lipid-lowering medication washout:** Occurs before the screening period.
- Single-Blind:** Period from screening to the start of treatment.
- Double-Blind:** Period from the start of treatment to the end of the reversal period.
- Randomization (R):** Occurs at the start of the treatment period.
- Follow-up (F/U):** Occurs 14 days after the end of the reversal period.

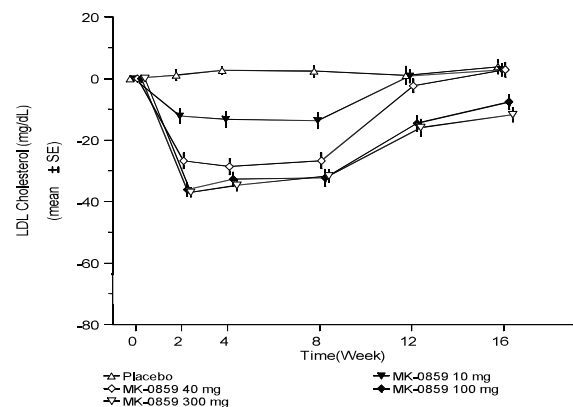
**Figure 3** Changes Baseline in HDL-C over Time: (A) Anacetrapib Monotherapy vs. Placebo and (B) Anacetrapib + Atorvastatin 10 vs. Atorvastatin 10 mg

Time (Week)	Placebo (mg/dL)	MK-0859 10 mg (mg/dL)	MK-0859 40 mg (mg/dL)	MK-0859 300 mg (mg/dL)
0	0	0	0	0
2	135	50	85	110
4	150	55	105	135
8	160	58	115	130
12	75	10	35	60
16	60	5	25	48



**Figure 2.** Changes from Baseline in LDL-C over Time: (A) Anacetrapib Monotherapy vs. Placebo and (B) Anacetrapib + Atorvastatin 10 vs. Atorvastatin 10 mg.

Time (Week)	Placebo (mg/dL)	MK-0859 10 mg (mg/dL)	MK-0859 40 mg (mg/dL)	MK-0859 100 mg (mg/dL)
0	0	0	0	0
2	1	-12	-28	-35
4	3	-14	-28	-32
8	3	-30	-28	-32
12	1	-1	-15	-15
16	4	0	5	0

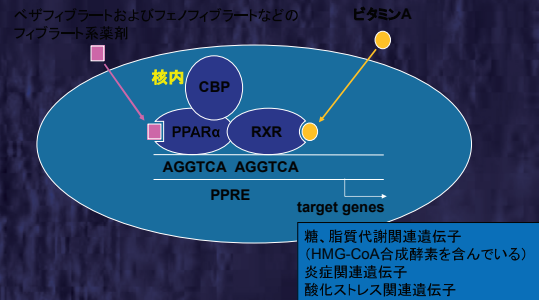


## 残余リスク

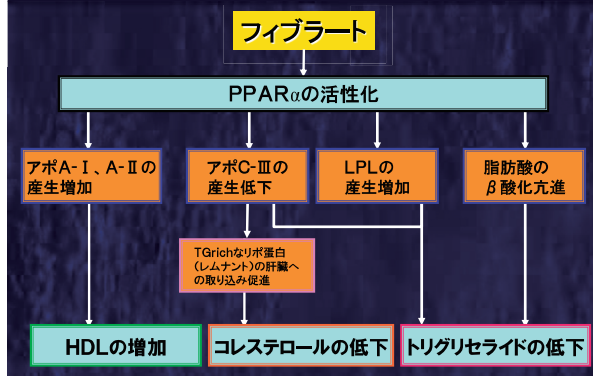
Next step

- 1、LDL-Cをより強力に下げる
- 2、HDL-Cを上げる
- 3、トリグリセライドを下げる

## フィブラート系薬の核内での作用



## フィブラートの血清脂質低下作用



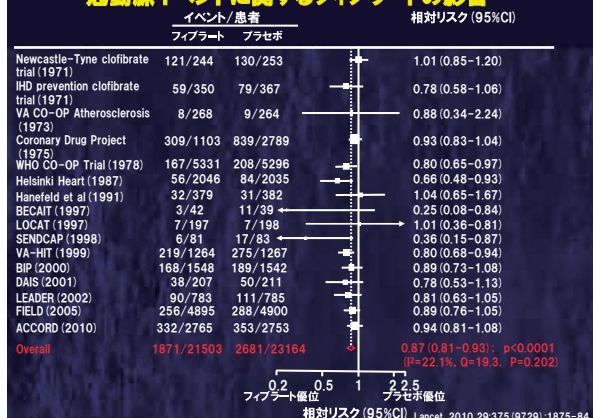
## PPARアゴニスト活性の比較

	Activity of PPAR Agonists in Cell-Based Transactivation Assays					
	げっ歯類 PPAR EC50 (μM)			ヒト PPAR EC50 (μM)		
	PPAR α	PPAR γ	PPAR δ	PPAR α	PPAR γ	PPAR δ
ベザフィブラート	90	55	110	50	60	20
クロフィブラート	50	~500	ia at 100	55	~500	ia at 100
フェノフィブラート	18	250	ia at 100	30	300	ia at 100
トログリタゾン	ia	0.78	ia	ia	0.55	ia
ピオグリタゾン	ia	0.55	ia	ia	0.58	ia
ロシグリタゾン	ia	0.076	ia	ia	0.043	ia

ia = 不活性 (記載がなければ10<sup>-6</sup> Mにおいて不活性)  
データは、活性型代謝物による値

J Med Chem. 43: 527-550, 2000

## 冠動脈イベントに関するフィブラートの影響



## ガイドラインの主張

～心血管イベント抑制のために～

- 1、低リスク群と高リスク群を明確にする。(絶対リスク)
- 2、低リスク群では、生活習慣の改善を強調する。
- 3、高リスク群では、厳格な治療を期待する。(高リスク病態)
- 4、生涯リスクを考慮する。(家族性高コレステロール血症)
- 5、残余リスクを考慮する。(non HDL-C)



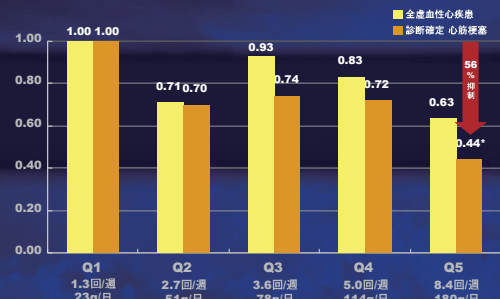
## 脂質異常症治療の変遷②

- ✓ 1990 エパデールが発売される
- ✓ 1991 ベザフィブラートが発売される
- ✓ 1994 スタチンの二次予防試験4Sが発表される
- ✓ 1995 スタチンの一次予防試験WOSが発表される
- ✓ 2001 日本における大規模疫学研究J-LITが発表
- ✓ 2005 日本の介入試験 MEGA Study・JELISが発表
- ✓ 2007 エゼチミブが発売される
- ✓ 2013 ロトリガが発売される

## 魚の摂取量と虚血性心疾患

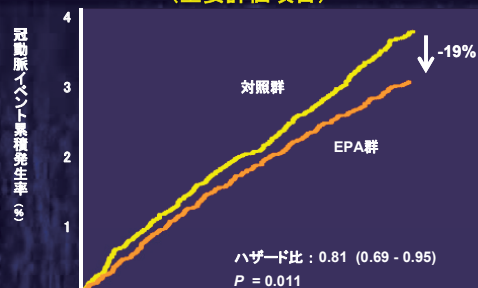
厚生労働省研究 The Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I

対象・方法 41,587人を1990-1992年～2001年の間調査  
[心血管疾患、癌の既往のない40-59歳の日本人男女(男性19,985人 女21,593人)]



Circulation 113(2):195-202,2006

## 主要な冠動脈イベント累積発生率 (主要評価項目)

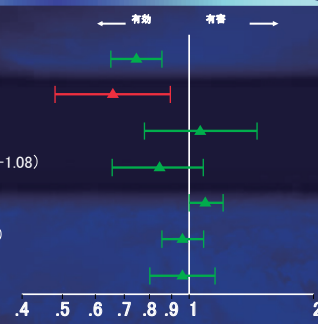


症例数	0	1	2	3	4	5	年
対照群	9,319	8,931	8,671	8,433	8,192	7,958	
EPA群	9,326	8,929	8,658	8,389	8,153	7,924	

## 脂質低下療法のメタ解析

(66大規模臨床試験, 総死亡相対リスク)

スタチン 0.79 (0.71-0.89)  
n=13 (16,228/11,279)  
n-3PUFA 0.68 (0.53-0.88)  
n=3 (1,348/1,349)  
フィブラート 1.06 (0.78-1.46)  
n=12 (9,873/11,496)  
陰イオン交換樹脂 0.85 (0.66-1.08)  
n=8 (3,280/3,257)  
ホルモン 1.09 (1.00-1.20)  
n=8 (4,516/9,039)  
ナイアシン酸 0.96 (0.86-1.08)  
n=2 (1,196/2,932)  
食事療法 0.97 (0.81-1.15)  
n=16 (48,481/59,042)

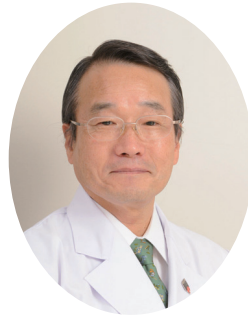


## 脂質異常症治療の変遷

- ✓ 1967 ニコチン酸が発売される
- ✓ 1973 遠藤博士らスタチンのプロトタイプであるコンパクテンを発見
- ✓ 1975 BrownとGoldsteinによりLDL受容体が発見される
- ✓ 1978 コンパクテンの臨床試験が開始される
- ✓ 1981 リポクリンが発売される
- ✓ 1984 初めての脂質低下療法のEBMであるLRC-CPPTが発表
- ✓ 1985 コレスチラミン、プロブコールが発売される
- ✓ 1989 プラバスタチンが発売される
- ✓ 1990 エパデールが発売される
- ✓ 1991 ベザフィブラートが発売される
- ✓ 1994 スタチンの二次予防試験4Sが発表される
- ✓ 1995 スタチンの一次予防試験WOSが発表される
- ✓ 2001 日本における大規模疫学研究J-LITが発表される
- ✓ 2006 日本におけるEBMのMEGA Studyが発表される
- ✓ 2007 エゼチミブが発売される
- ✓ 2012 ロトリガが発売される

ご清聴ありがとうございました。

氏名：寺本民生（てらもと たみお）



#### 学歴

1973 年 3 月 東京大学医学部医学科卒業

#### 職歴

1973 年 6 月 東京大学付属病院内科研修医  
1975 年 3 月 茨城県日立市日立総合病院就職  
1975 年 5 月 小平記念東京日立病院内科転勤  
1976 年 4 月 東京大学付属病院内科第一内科医員  
1980 年 1 月 東京大学文部教官助手  
1980 年 10 月 米国シカゴ大学留学  
1982 年 10 月 帰国  
1984 年 1 月 東京大学文部教官助手  
1990 年 4 月 東京大学第一内科医局長  
1991 年 11 月 帝京大学第一内科助教授  
1997 年 4 月 帝京大学 内科 教授  
2001 年 4 月 帝京大学 内科 主任教授  
2010 年 4 月 帝京大学 医学部 医学部長  
2013 年 4 月 帝京大学臨床研究センター センター長  
帝京大学医学部臨床研究医学講座 特任教授  
2013 年 6 月 寺本内科・歯科クリニック 内科院長

#### 現在に至る

#### 所属学会

日本内科学会（功労会員、認定医）  
日本動脈硬化学会（理事長、理事、評議員）  
日本肥満学会（評議員）  
日本臨床分子医学会（評議員）  
日本肝臓学会（認定専門医、東部会評議員）  
日本消化器病学会（認定医・専門医、関東支部評議員）  
日本糖尿病学会（評議員）  
日本循環器学会  
日本内分泌学会  
日本老年医学会（評議員）  
日本成人病（生活習慣病）学会（理事・評議員）  
日本病態栄養学会（評議員）



各種委員会

厚生労働省関連委員会

薬事・食品衛生審議会委員

食品衛生部会・新開発食品部会 部会長

消費者庁

新開発食品評価第一調査会

日本医療安全調査機構 理事

学会関連委員会

日本医学会 幹事（臨床部会）

日本動脈硬化学会

理事長（2013 年より）

動脈硬化診療・疫学委員会委員

同委員長（2004 年から 2013 年）

第 37 回日本動脈硬化学会会長（平成 17 年）

第 44 回日本成人病（生活習慣病）学会会長（平成 22 年）

賞罰：平成 22 年 日本動脈硬化学会 学会賞

平成 24 年 大島賞